Aus der prothetischen Abteilung (Vorstand Prof. Dr. Falck)
der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten München
Vorstand: Prof. Dr. P. P. Kranz

Versuche, durch biologische Methoden auf die Heilung der Kieferbrüche einzuwirken

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Ilse Wagner
appr. Zahnärztin
Tübingen/Wttbg.

1939

Buchdruckerei Albert Becht, Tübingen, Hirschgasse 16

Gedruckt mit Genehmigung der hohen Medizinischen Fakultät
der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Dekan: Professor Dr. Dabelo

Referent: Professor Dr. Falck

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner Mutter!

I.

Wenn wir die Krankengeschichten der Kieferbruchpatienten unserer Klinik einsehen, so fällt uns auf, daß es sich bei der Mehrzahl unserer Patienten um junge, gesunde Menschen handelt, die Kieferbrüche durch einen Verkehrsunfall, oder ein sonstiges Mißgeschick erlitten. Oft verunglückten sie auf dem Weg zu ihrer Arbeit, oder bei der Ausübung ihres Berufes. Diesen Leuten soll in ihrem eigenen Interesse, wie auch im Interesse des gesamten deutschen Volkes nach Möglichkeit ein langes Krankenlager erspart, und ihre Erwerbsunfähigkeit abgekürzt werden.

Dieses Ziel haben auch wir vor Augen, wenn wir auf andere Art und Weise als bisher versuchen, die Heilungstendenz so günstig als möglich zu gestalten. Daß wir dabei die Beziehungen des örtlichen Vorganges zum Gesamtorganismus beobachten, unter möglichster Schonung angrenzender Gewebe und Organe, ist eine Einstellung, die als biologischer Gedanke in der Medizin (Bier, Klapp) und auch in der Zahnheilkunde (Wannenmacher, Falck, Strack) mehrfach Erwähnung gefunden hat.

Wir suchen durch unsere unterstützenden Maßnahmen

1. eine Kürzung der verzögerten Bruchheilung,
2. die Anregung einer Bruchheilung, die sonst nicht stattfinden würde.
3. eine Kürzung der normalen Bruchheilungszeit zu erreichen.

Zahlreiche Ursachen können zunächst zu dem Unterbleiben einer Frakturheilung, oder zu einer verzögerten Regeneration führen. Der Organismus kann in seiner Gesamtheit nicht imstande sein, sich so einzustellen, daß dem Knochendefekt die nötigen Aufbaustoffe, Hormone, Vitamine und Salze in günstiger Zusammensetzung geliefert werden, oder es entspricht an Ort und Stelle der Fraktur die anatomische Beschaffenheit, oder die Gewebeernährung nicht den Anforderungen des sich entwickelnden Callus. Andererseits kann aber auch die normale Knochenbruch-

heilung auf dem Wege über den Gesamtorganismus zusätzlich beschleunigt werden, wir haben diese Fälle besonders bei Vitamingaben gesehen. Diese Maßnahmen möchte ich als aktive, im Gegensatz zu den passiven bezeichnen.

Die Störungen lassen sich demnach zurückführen auf eine allgemeine und örtliche Ursache.

Bei den allgemeinen Ursachen stehen im Vordergrund: Störungen innersekretorischer Organe, mangelhafte Ernährung, Vitaminmangel, allgemeine Infektion, Diabetes und das fortgeschrittene Alter. Z. B. weist ein Organismus in schlechtem Ernährungszustand eine schlechte Heilungstendenz auf, welche sich besonders auf das Knochensystem auswirkt. Gebhardt bezeichnet den Knochen als das wandlungsfähigste Gewebe des Körpers, dessen lebhafte Umbaufähigkeit auch im erwachsenen Knochen fortbesteht.

II.

Die vollständige oder unvollständige Trennung des Zusammenhanges eines Knochens geht aber auch mit weitgehenden Nebenschädigungen einher. Es können Blutungen im Mark, in der Spongiosa, Blutbeulen unter der Knochenhaut, Knorpelwunden, Band- und Faszienzerreißung, besonders an den Ansätzen, Gefäß- und Nervenschädigungen auftreten. Oft stellen die Folgen der Nebenschädigungen eine wesentlichere Betriebsstörung dar, als die des eigentlichen Knochenbruches. Die Gewalteinwirkung erschüttert das ganze Knochengewebe in großer Ausdehnung, lähmt die Zelltätigkeit, reißt den Periostschlauch auf und löst ihn von den ernährenden Weichteilen teilweise ab, unterbricht vor allem weitgehend die Ernährungseinheit von Muskel, Knochenhaut, Knochengewebe und Mark. Zentral-nervöse Störungen sind morphologisch betrachtet ebenso sehr häufig, besonders, weil im Kieferbereich eine Beziehung zur Schädelkapsel immer vorhanden ist. Die beobachteten Störungen im Zuckerstoffwechsel (Strack), traumatische und alimentäre Glykosurie sind eine Folge davon.

Die unkomplizierte Wunde im Knochengewebe heilt durch vollwertiges Ersatzgewebe, soweit nicht ausgedehnte Zerstörung der Blutgefäße des Periostes und Markes, Zwischenlagerung von Weichteilen, mangelnde Ruhigstellung und Vereiterung sich dem entgegenstellen und zur Pseudarthrose führen. An der Bruchstelle entsteht zunächst eine ausgedehnte Blutansammlung, ein spindelförmiges Hämatom. Die erste Bildung der spezifischen Narbe des Callus wandert die von dem Periost vorgeschriebenen Wege. Schon nach 24 Stunden ist die Wucherung der Osteoblasten des Periostes und des Markendostes, neben gleichzeitigen Aufräumungsarbeiten durch Phagozytose, zu erkennen. Das Periost bildet schon nach wenig Tagen ein gefäßreiches Keimgewebe mit knorpel- und knochenähnlichen Bälkchen. Der periostale Callus herrscht vor, da die Gefäßwucherung zuerst nur von den Periostgefäßen ausgehen kann, die größtenteils mit den Weichteilen in Verbindung bleiben (Lexer). Berühren sich die Bruchenden, so fließen die Wucherungen des Periostes und Endostes mit denen der entgegengesetzten Seite zusammen. Dieser Umbau mit weichem, gefäßreichem Keimgewebe, unter zunehmender Bruchhyperämie, findet seinen Höhepunkt in der 5.—6. Woche. Bei glatten und kurzen Knochen mit überwiegend spongiöser Substanz verringert sich die Umbauzeit ungefähr um die Hälfte.

Der Prozeß der Callusbildung ist unabhängig von dem physiologischen Knochenumbau. Er ist zunächst als spezifische Narbe die Beantwortung des Reizes der Abbaustoffe von nekrotischen Geweben und zerfallenden Blutmassen. Der Vorgang der Verkittung durch spezifisches Keimgewebe vollzieht sich selbst formend, ohne mechanische Nebenreize notwendig zu haben.

Die chemischen Vorgänge bei der Knochenbruchheilung spielen sich in mehreren Phasen ab. Zuerst nimmt das Bindegewebe, das sich an der Bruchstelle bildet schon frühzeitig Kalzium auf, das wahrscheinlich unter gleichzeitigem Austausch gegen Natrium chemisch an Eiweiß gebunden wird. In einer zweiten Phase wird durch diese Kalzium-Eiweiß Verbindung Phosphor in komplexer Bindung aufgenommen.

Früher glaubte man den normalen Lauf der Frakturheilung

durch Gaben von Kalzium und Phosphor beschleunigen zu können, dies traf aber nur insoweit zu, als im Stoffwechsel von vornherein Kalzium und Phosphor fehlten und ersetzt werden mußten. Da aber in den meisten Fällen von Frakturheilungsverzögerungen keinerlei Störung im Stoffwechselhaushalt, d. h. keine herabgesetzten Kalzium- und Phosphor-Faktoren gefunden werden konnten, erwiesen sich therapeutische Gaben von Kalzium und Phosphor mit der Nahrung als unzweckmäßig. Bessere Erfolge zeigten im Tierversuch Injektionen einer wässerigen Suspension von Glyzerin-Phosphat-Kalzium in die unmittelbare Nachbarschaft von Frakturherden. Darauf jedoch möchte ich später näher eingehen.

Sowohl allgemeine als auch örtliche Ursachen, vor allem aber eine Kombination beider sind die Gründe, die das Nichtzustandekommen der Frakturheilung, beziehungsweise die verzögerte Regeneration bedingen. Dies ist richtunggebend für unsere Therapie, welche wir einteilen in Methoden, die angelegt sind

a) örtlich zu wirken,
b) den gesamten Organismus umstimmend zu beeinflussen,
c) sowohl eine örtliche, als auch eine allgemein umstimmende Wirkung haben sollen.

Wir sind uns klar darüber, daß es keine rein örtliche Therapie gibt, jedoch kann von einer örtlichen Wirkung bei den Mitteln gesprochen werden, welche an dem Orte der Fraktur appliziert werden und hier zu wirken beginnen. Es sind hier vor allem die Therapeutica unterzubringen, bei welchen wir durch einen lokalen Reiz die Heilung zu beeinflussen suchen. Ich denke hier an die Injektionen von Eigenblut, Milchsäure, Kochsalzlösung, Jodtinktur, Phosphor, Kalzium und Autolysaten in den Bruchspalt, ferner an die biologischen Röntgendosen.

Auf diese „örtlich wirkenden Mittel" möchte ich im folgenden näher eingehen.

a) Die Eigenblutherapie, eine typische Reiztherapie, ist ein Teil der Proteinkörperlehre.

Bier behauptet schon 1905, daß die Blutextravasate eine heilungsfördernde Wirkung besitzen. Zur Nachprüfung dieser zum

Teil umstrittenen Behauptung veröffentlichte Mitsutake experimentelle Untersuchungen über die Heilung der Frakturen nach lokalen Eigenblutinjektionen. Er injiziert bei Kaninchen an der Bruchstelle 0,08 ccm pro kg des Gewichtes des Tieres Eigenblut, 4mal innerhalb von 3 Wochen. Nach 7 Wochen konnten folgende Feststellungen gemacht werden:

1. In Uebereinstimmung mit den Beobachtungen Suzukis zeigte sich die Knochenneubildung durch periostale Osteomyelogene und endostale Callusbildung bedingt.
2. Metaplasie aus anderen Gewebselementen wurde nicht festgestellt.
3. Das örtlich in passender Menge eingespritzte Eigenblut übt auf die Bruchheilung einen guten Einfluß aus.
4. Der Grund dieser heilungsfördernden Wirkung scheint an einem durch Zersetzung des Eigenblutes verursachten, spezifischen Reiz zu liegen.

Der alte Gedanke Biers, der bei der Knochenregeneration die Entstehung eines Wundhormons annahm, lebt in neuester Zeit wieder auf und gibt eine Möglichkeit der Auswertung.

Haberlandt und eine Reihe anderer Autoren (v. Gaza, Lewis, Loos, Dale, Laidlow, Richards) sehen in den Zerfallsprodukten, die dem Histamin sehr nahe stehen, die Faktoren, welche die Regeneration unterstützen.

Missuo nimmt nun für seine Versuche Folgendes an: Wenn die Schädigungsprodukte bei der Regeneration der Gewebe eine wichtige Rolle spielen, und infolge der Gewebsschädigung Histamin oder histaminähnliche Substanzen sich bilden, sowie auch als Folge von Entzündungen oder Traumen Histamin, oder eine ihm ähnliche Substanz freigeworden ist, so dürfte das Histamin auf die Regeneration wohl einen wesentlichen Einfluß ausüben. Im Tierversuch beginnt schon nach 48 Stunden der Unterschied gegenüber Kontrolltieren durch stärkeres Periost und die Zellwucherung der benachbarten Weichteile. Dann schreitet in den nächsten Tagen die Knochenresorption an den Frakturenden schneller fort, der Knorpel differenziert sich früher aus dem jungen Bindegewebe, er wird schon nach 2 Wochen durch

Knochen ersetzt, nach 3 Wochen verknöchert der poröse Knochen und entwickelt sich das echte Knochenmark. Nach 5 Wochen findet man nahezu kein undifferenziertes Bindegewebe mehr, ebensowenig unreife Knorpelzellen. Ueber einen Kieferbruchfall, welcher mit Eigenblut behandelt wurde, berichtet Nedeljko:

W. T. 50 Jahre alt, Musiker.

Patient war in der Universitätszahnklinik Rostock wegen eines Kieferbruches in Behandlung und wurde am 11. 10. 33 stationär aufgenommen, da in der Kinnmitte und in der Gegend von $\overline{7}|$ und $\overline{8}|$ und des Kieferwinkels perimandibuläre Schwellungen aufgetreten waren. In die Mundhöhle entleerte sich in die Gegend des $\overline{5}|$ spontan Eiter. Am 12., 13. und 16. 10. Injektionen von je 5 ccm Eigenblut, die den subjektiven Befund bessern, während der objektive Befund nur langsam Besserung zeigt. Am 23. 10. Incision am Kinn, wobei sich ebenfalls Eiter entleert. Am 28. 10. 33 vorläufige Entlassung, da der Prozeß stationär geworden ist.

Moral und Schlampp schildert eine beginnende Pseudarthrosebildung im Anschluß an einen Kieferbruch, bei dem sie durch Injektionen von Eigenblut in den Spalt noch eine Heilung erreichten.

Früher nahm man an, das Blutkoagulum würde dadurch wirksam, daß es eine Brücke zwischen den Enden herstellt, in welche passiv junge Gefäße und Fibroblasten eindringen können. Eine noch bedeutendere Rolle spielen nach unserer Meinung die Substanzen, die sich aus dem injizierten Blute absondern, weil sie befähigt sind, die Zellen, von welchen die Heilung ausgehen muß, anzufeuern. Daß hierbei nicht nur dem Blutkoagulum, das man ursprünglich als unangenehme Beigabe angesehen hat, das aber eine unbedingte Notwendigkeit ist, sondern auch dem Periost eine ausschlaggebende Bedeutung zukommt, ist sicher. Burckhardt bezeichnet das Blut als den einzigen Stoff, von dem man sicher weiß, daß er die Knochenregeneration in irgendeiner Weise günstig beeinflußt, ohne Gewebsschädigungen zu machen. Er betont, daß das Blut

unter das Periost gespritzt werden müsse (bis zu täglich 2 mal), damit eine gute periostale Knochenbildung zustande komme, dann trete der Erfolg in ganzem Umfang nach 6 Wochen in Erscheinung. Blut an die Resektionslücke gebracht, lieferte nach den Versuchen Burckhardts nur eine geringe Förderung. Blut mit Knochenmehl ergab bedeutende Vermehrung der Callusbildung.

Der Zusatz von Knochenmehl erhöht nach Meinung anderer Autoren die Wirkung aller dieser Stoffe. Welche Bedeutung der anorganischen Komponente, dem Knochenmehl zukommt, das für sich allein eine gewisse, aber unbedeutende Förderung bringt, ist ungeklärt. Es ist an einen Fremdkörperreiz zu denken, ferner an eine spezifische Wirkung der in so naher Beziehung zum Knochensystem stehenden Salze und des Knochenmehls, besonders an solche der Kalziumionen. Den unlöslichen Stoffen könnte aber auch die Aufgabe zufallen, die vorwiegend wirkenden organischen Bestandteile durch eine Art Adsorption dauernd an Ort und Stelle zu fesseln und sie für das regenerative Gewebe zur Verfügung zu halten. Bis heute werden die besten Erfolge erzielt, durch Kombination eines geeigneten organischen Komplexes mit einem Komplex unlöslich anorganischer Bestandteile.

b) Milchsäure, Kochsalzlösung und Jodtinktur wirken nach Burckhardt ebenfalls auf dem Umweg über Gewebsnekrosen auf die Knochenbildung anregend. Injektionen von 5—10 %iger Milchsäure haben den Vorteil, daß sie eine geringere Weichteilschwellung auslösen, als Injektionen mit Kochsalzlösung. Die Milchsäure wird alle 5—6 Tage an die Resektionsstelle gespritzt. Hier hat die Applikation an das unverletzte Periost nicht denselben Erfolg, wie die an das regenerative Gewebe einer Resektionslücke.

c) Versuche mit 20%iger Kochsalzlösung führten nach 4—5 Wochen zu den ersten Unterschieden gegenüber den Kontrollfällen. Das Maximum des Effektes konnte nach etwa 3 Wochen festgestellt werden, von da an war nur mehr eine unregelmäßige Zunahme der Callusbildung zu beobachten. Es stellte sich heraus, daß seltenes Spritzen bessere Erfolge zeitigt. Die Abstände können 2tägig und in längeren Intervallen bis zu 9 Tagen gewählt werden.

d) Bergmann und Rabl setzen durch Injektionen verdünnter Jodtinktur einen entzündlichen Reiz. Sie berichten von günstigen Erfolgen, welche sie mit 0,5 ccm einer 5 %igen Jodtinktur in 30 ccm Wasser erreichten.

Die Betrachtung des Regenerationsproblems nach der physiologisch-chemischen Seite in bezug auf Kalzium, Phosphor und Natrium, Untersuchungen über den Kalzium- und Phosphorgehalt beim gesunden Menschen und beim Menschen mit einer Fraktur ergaben, daß der Serumkalkgehalt während der Frakturheilung anstieg und so lange anhielt, bis röntgenologisch nachweisbarer verkalkter Callus festzustellen war, dann sank er wieder auf seinen Anfangswert zurück. Bei verzögerter Callusbildung stieg der Kalkgehalt an und blieb bis zur zwölften Woche nach dem Trauma erhöht. Die Kalziumausscheidung war hierbei um das doppelte vermehrt. Auch im Callusgewebe findet sich während der Frakturheilung eine Callusanreicherung. Hier kann man auch eine Vermehrung des Phosphors feststellen. Die Tatsache, daß im Heilungsverlauf eines gebrochenen Knochens Verschiebungen des Kalziums und Phosphors beobachtet wurden, führte zu dem Vorschlag, durch Einspritzung von kalk- und phosphorhaltigen Salzen die Frakturheilung und auch die Pseudarthrosen günstig zu beeinflussen. Von der Voraussetzung ausgehend, daß Kalk in einem strukturell dazu disponierten Bindegewebe Ossifikation hervorrufen kann, gelang es Annovazzi, Bindegewebsverknöcherungen hervorzurufen. Zur Steigerung der Kalziumwirkung empfahl Eden gleichzeitige Einspritzung von Natriumphosphat. Albec und Morisson spritzten 5%iges Tripelkalziumphosphat. Aehnliche Versuche wurden mit Erfolg auch an der Marburger Klinik von Lauber und Strack durchgeführt.

Eden konnte die Callusbildung durch Einspritzen einer Natriumglykokollphosphatlösung, die als Ossophyt im Handel ist, günstig beeinflussen. Er weist auf die Wichtigkeit einer Aminosäure, also eines Eiweißabbaustoffes für die Regeneration hin.

Ahle führte Injektionen mit einem Knochenkeimgewebeextrakt (Horosteon) durch. Die Analyse des Horosteons ergab nach König reichlich Natrium und Kalium und Spuren von nachweisbarem Eiweiß.

Hoffmeister ordnete die Injektionen in Abständen von 2—3 Tagen an, und zwar ließ er je 1—2 ccm injizieren. Er nimmt als wahrscheinlich an, daß im Blute des Frakturkranken

ein spezifischer Stoff kreist, der die Regeneration anregt. Es wird dieselbe Wirkung angenommen, wie bei den Bierschen Eigenblutinjektionen. Die Hauptwirkung des Horosteons liegt darin, daß bei Störungen der Bruchheilung infolge Verzögerung der Verkalkung schnell der bereits gebildete Callus zur Verkalkung zu bringen ist. Es wirkt auch günstig bei der Behandlung einer Pseudarthrose. Mit den Injektionen darf jedoch erst begonnen werden, wenn nach Ablauf der normalen Heilungszeit keine Konsolidierung eingetreten ist. Wenn es sich auch bei der Einspritzung des Horosteons um Substanzen handelt, welche für die Callusbildung notwendig sind, so muß man sich die Wirkung nicht allein als Ausgleich eines entstandenen Mangels, als vielmehr einen biologischen Reiz denken, der diesmal physiologisch wirkt, weil die Stoffe mehr den, bei der Heilung entstehenden angepaßt sind.

Sehr verschieden sind die Erfolge zu beurteilen, bei welchen Reize angewandt werden, welche direkt das Zelleben und die Entstehung neuer Zellen angreifen. So sind Röntgenstrahlen z. B. mit Erfolg in der Kieferbruchbehandlung angewandt worden. Wir möchten jedoch sehr zur Vorsicht mahnen, denn was in einem Fall ein physiologischer Reiz sein kann, ist im andern schon eine Zellschädigung. Die individuelle Reaktion des Patienten spielt hier mit herein. In der Literatur wird von guten Erfolgen berichtet. Nach einigen Bestrahlungen der Frakturstelle soll ein völliges Sistieren der Eiterung erzielt worden sein. Die Wunde habe ein frisches, rosiges Aussehen bekommen und sich mit gesundem Granulationsgewebe bedeckt. In Fällen, bei welchen der Knochen braunrot bis graugrün verfärbt war, und die mit einer stürmischen Eiterung einhergingen, habe sich etwa 12 Stunden nach der Bestrahlung ein Rückgang der Eiterung eingestellt. Das Blutbild wies massenhaft Erythrozyten, Lymphozyten und Leukozyten, ein lebhaftes Bild der Gewebsneubildung auf. Auch die Eiterung sei allmählich versiegt, die Granulationen wurden straff, und die Heilung hatte einen schnelleren Verlauf, als nicht bestrahlte Frakturen. In nahezu allen Fällen soll eine beschleunigte Callusbildung vorgelegen sein, was auf das Schwinden des

eitrigen Sekretes und die günstige Veränderung des Blutbildes zurückgeführt wurde. Jugel bezeichnet diesen Vorgang als biologische Wundsäuberung. Ob eine direkte Reizwirkung der Strahlen besteht, ist fraglich. Myelogen besteht eine Reizwirkung, da man schon an dem Blutbild die lebhaft angeregte Regenerationstätigkeit des Knochenmarkes erkennen kann.

Carando berichtet von 2 Frakturen in der Mittellinie des Unterkiefers, die trotz eines Fixationsverbandes nach 2 Monaten noch keine knöcherne Konsolidierung zeigten. Die Bruchstellen wurden in beiden Fällen in Intervallen von 3 Tagen 7mal bestrahlt und zwar mit schwachen Dosen. Schon nach 3maliger Bestrahlung verschwand eine Fistel, und es war im Röntgenbild eine deutliche Callusbildung festzustellen. Hieraus hat er den Schluß gezogen, daß schwache Röntgendosen die Callusbildung beschleunigen. Wir möchten uns dieser Meinung nicht direkt anschließen. Wir benutzen doch gerade Röntgenstrahlen oft, um Gewebsneubildungen zu zerstören, andererseits sollen geringe Dosen solche erzeugen. Wesentlich hängt es also bei den lokalen Reizen nicht so sehr von der Art, als von der Form der Anwendung ab, ob sie sich positiv oder negativ auswirken.

Bei der Strahlentherapie ist außer einer lokalen Veränderung, wie immer auch eine weitgehende und charakteristische Veränderung des gesamten Körpers anzunehmen, wir erreichen dadurch zugleich eine Umstimmung des gesamten Organismus.

Diese Umstimmungstherapie kann von ganz verschiedenen Ausgangspunkten, die sich mitunter widersprechen, zu gleich günstigen Ergebnissen führen. Wir wirken durch sie auf den Körper dahin ein, daß wir ihn aus seinem Latenzzustand in den Zustand der Reaktion versetzen. Mineralsalzumlagerungen kommen sowohl durch Umstimmung nach der alkalischen, als auch durch Umstimmung nach der azidotischen Seite hin zustande. Der Wechsel alkalisch-sauer wirkt als Reiz, davon machte v. Noorden in seiner Zickzackdiät Gebrauch.

Für den Vorgang der Knochenregeneration ist der Begriff der Azidose und der Alkalose insofern von Bedeutung, als alle Gewebe mit großer Affinität zu Kalksalzen, Knochen usw. gleich-

zeitig azidotisch sind. Nach v. Pfaundler spielt die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes bei der Verkalkung keine Rolle. Kolloidchemische Gedankengänge stehen bei ihm im Vordergrund. Kalksalze erscheinen an Eiweiß gebunden, aus dem sie lediglich durch die Affinität der Gewebe losgelöst werden. Neuere Anschauungen sprechen dagegen den Vorgängen von Oxydation und Reduktion, wie auch dem wechselnden Säuregehalt eine bestimmte Bedeutung zu. In der Phase der Kohlensäure-Anreicherung kommt es zu einer gesteigerten Lösung von Kalksalzen im Bereiche des Bruchspaltes, bei nachfolgender alkalischer Reaktion zu einer gesteigerten Fällung. Da der Vorgang der Lösung längere Zeit beansprucht, als der, der Fällung, bleiben restliche Kalksalze auch in der Säurephase zurück. Untersuchungen über diese Fragen stammen besonders von Rabl. Die Diät Knochenbruchkranker muß wechselnde Tendenz bezüglich des Säure-Basen-Gehaltes haben. Mineralsalze, Vitamine und Hormone werden in kleinsten Dosen zum Teil als Ausgleich gegeben, immer aber auch, um eine Reaktion in dem Körper einzuleiten (Arndt-Schulz'sches Gesetz). Auch die Strahlen wirken als Reiz und zugleich durch Hyperämisierung steigernd auf den Vorgang der Verkalkung. Es stehen uns eine ganze Anzahl weiterer Mittel zur Verfügung, womit wir durch eine allgemeine Behandlung des Organismus indirekt die Frakturheilung anregen können. Ich denke hier neben der Hyperämisierung durch sämtliche Strahlenarten an Bäder und Massage, durch welche wir das erste Stadium der Regeneration in die Wege leiten. Selbstredend zielen wir bei gestörter Harmonie zugleich darauf hin, den normalen Ablauf der Funktionen wieder herzustellen. Avitaminosen sind durch Vitamingaben zu beseitigen, ein darniederliegender Grundumsatz ist durch Elityrangaben auf seine Norm zu erhöhen, hormonale Störungen müssen durch Hormonpräparate behoben werden.

Ueber den Einfluß der Strahlen auf die Knochenregeneration äußern sich in der Literatur im einzelnen Weinberg, David, Grant, Wart dahin, daß die Diathermie die Temperatur in den Muskeln und Knochen erheblich ansteigen lasse, wobei später die Temperatur im Knochen höher liege, als in den übrigen

Geweben. Die lokale Blutzirkulation nehme stark zu. Die so gesteigerte physiologische Aktivität beschleunige die Bildung neuen Knochens, wie das in mikroskopischen Schnitten, die im Laufe von 4 Wochen allwöchentlich angefertigt wurden, zum Ausdruck kam. Castagni stellte Versuche über die Wirkungsweise der Ultraviolettstrahlen an, aus welchen hervorgeht, daß diese Strahlen eine ausgesprochen günstige Wirkung auf die Entwicklung und auf das Festwerden des Callus haben. Durch histologische Untersuchungen sei eine Beschleunigung der Bildung der Knochenlamellen und eine raschere Umbildung des neu gebildeten Knorpelgewebes leicht nachzuweisen. Man findet außerdem eine gewaltige Steigerung der Durchblutung infolge einer Vermehrung der Blutgefäße und einer Vergrößerung ihres Durchmessers. Er hat Ultraviolettbestrahlungen bei Frakturen an Tieren durchgeführt, dabei sind an den bestrahlten Extremitäten diese Erfolge aufzuweisen gewesen, während nicht bestrahlte an denselben Tieren unbeeinflußt geblieben sind. Daraus folgert Castagni, daß die Ultraviolettstrahlen ein stärkeres Durchdringungsvermögen haben, als man im allgemeinen annimmt, und daß außerdem ihre Wirkung eine lokale ist, da eine allgemeine Wirkung ihren Einfluß auch auf die nicht bestrahlte Extremität gehabt haben würde. Es wurden stets Dosen von Ultraviolettstrahlen bei kurzer Entfernung, ohne große Zeitpausen angewandt. Gebhardt stellt ebenfalls die chemische Aktivität der ultravioletten Strahlen des Lichtes, zusammen mit den thermisch und mechanisch wirkenden Kräften der Luft als stark hyperämisierende Reize dar. Die Hyperämieeinwirkung der Luft teilt sich nicht nur der Haut mit, sondern beeinflußt bei hinreichend langer Einwirkung auch tiefer gelegene Gewebsschichten.

Feuchte Packungen und Heißluftbäder wirken als arterielle Hyperämiereize. Der Massage liegt zugleich eine mechanische Reizwirkung auf die Kapillaren zugrunde, es wird eine bessere Ausnützung des Sauerstoffes erzielt. Die Massage wird ausgeführt als Streichen, Reiben, Klopfen und Kneten. Sie wird bei Kieferbrüchen häufig in dem Gebiet angewandt, das an die erkrankte Zone grenzt, um von hier aus für eine gute Durchblutung

und damit für eine ausreichende Ernährung zu sorgen. Es kommt für diese Behandlung lediglich die Streichmassage in Frage. Während der Knochenbruch ruhig gestellt wird, sind kreislauffördernde Maßnahmen zu treffen, in Form aktiver Hyperämiereize, diese sollen eine gleichmäßige Durchströmung veranlassen und die Aufräumungsarbeiten in der Zeit des Umbaues unterstützen.

Da die Hormon- und Vitamintherapie erst im Begriff ist, sich zu entwickeln, und mir abgesehen von den Fällen unserer Klinik noch keinerlei Unterlagen für die Kieferbruchbehandlung im besonderen zur Verfügung stehen, möchte ich die Versuche einiger Autoren mit Hormon- und Vitamin-Gaben, zur Förderung der Knochenbrüche im allgemeinen, der Behandlung unserer Fälle vorausschicken.

Da die Regeneration ein sehr verwickelter biologischer Vorgang ist und alle möglichen Faktoren, sowohl allgemeiner, als auch örtlicher Art hier in Betracht kommen, wäre es verfehlt, wollte man ein Hormon, etwa das der Schilddrüse, in den Vordergrund stellen. Es ist mitbeteiligt, ebenso wie eine Anzahl anderer innersekretorischer Organe, aber es ist ersetzbar.

Es kommt auf die Harmonie des Ganzen, aller Säfte und aller Prozesse an, soll ein solch komplexer Vorgang, wie die Regeneration ungestört verlaufen.

Der Einfluß der Schilddrüse auf die Regeneration hängt eng zusammen mit den morphogenetischen Wirkungen, die das Schilddrüsenhormon im Organismus auslöst. Diese sind mehr auf die Gestaltung, und Differenzierung, erst in zweiter Linie auf das eigentliche Wachstum gerichtet. Eine klinisch praktische Bedeutung haben diese Zusammenhänge der Schilddrüse mit der Knochenregeneration insofern erlangt, als Schilddrüsenmangel vor allem die enchondrale Ossifikation in der Entwicklung hemmt. Die Schilddrüse fördert die Entwicklung des osteoiden Gewebes, indem sie die Aufnahme von Mineralstoffen erleichtert. Sie wandelt einverleibtes, wenig aktives Kalzium in stärker aktives um. Als erster beobachtete Steinlein die von verschiedenen anderen Seiten bestätigte Tatsache, daß Schilddrüsenverlust zu

einer deutlichen Verzögerung der Knochenbruchheilung, ja sogar zur Rückbildung von vorhandenem Callus führt. Die Behandlung von Pseudarthrosen mit Schilddrüsenstoffen (Thyroxin) zeitigte in der Praxis Erfolge. Seitdem wird von vielen Seiten die Verwendung des Thyroxins bei verzögerter Callusbildung empfohlen. Allerdings ist es fraglich, ob die Wirkung in direktem Zusammenhang mit der Schilddrüse steht und durch ihre Wirkstoffe zustande kommt, oder über den Hypophysenvorderlappen, der auch bei Mangelleistungen der Schilddrüse Veränderungen aufweist. Im Tierversuch ergab sich, nach im allgemeinen schon länger zurückliegenden Untersuchungen, daß schilddrüsenlose Tiere eine starke Verzögerung der Frakturheilung aufweisen (nach Steinlein, Bayon, Bircher, Furukawa, Kosdoba und anderen). Die Callusmasse soll klein und knochensubstanzarm gewesen sein. Verfütterte man an schilddrüsenlose Tiere Schilddrüse, so ging die Heilung von Knochenbrüchen rascher vor sich. Weniger ausgesprochen war dies bei normalen Tieren. Ogawa hat auf die Möglichkeit hingewiesen, daß bei der Exstirpation von Schilddrüsen oft Epithelkörperchengewebe mit entfernt würden. Die Versuchsanordnung Burckhardts an jungen, wachsenden Kaninchen im Alter von 6—16 Wochen ergab nur bei einem Teil der Tiere einen geringfügigen Vorteil in der Callusentwicklung bei vorhandener Schilddrüse, gegenüber den Tieren mit exstirpierter Schilddrüse. Im übrigen hatten die Tiere trotz Entfernung allen Schilddrüsengewebes an Gewicht zugenommen. Auch bei mitentferntem Epithelkörperchengewebe, also auch bei herabgesetzter Epithelkörperchenfunktion, lief die Regeneration ungestört ab, ein Beweis für die Stärke des regenerativen Vorganges überhaupt.

Wurde den normal wachsenden Kaninchen täglich parenteral Schilddrüsenextrakt, in Form von Elityran zugeführt, so ließ sich in der Mehrzahl der Versuche eine deutliche Förderung der Knochenregeneration, vor allem in den ersten 20—30 Tagen nachweisen. Die Callusmasse war sichtlich eine stärkere und dichtere. Die Wirkung des Elityrans beruht, wie schon zuvor erwähnt, in einer Steigerung des Grundumsatzes. Auch die Bruchhyperämie setzt nach Untersuchungen Eitels und Lexers sowohl bei Verab-

reichung thyreotropen Hormons, wie des Thyroxins früher ein, als bei nicht vorbehandelten Tieren. Sie tritt stärker auf und hält länger an. Eitel untermauert diese klinisch mehrfach gemachte Beobachtung experimentell. Mit Hilfe von Gefäßinjektionen und der Röntgendarstellung zeigt er, daß eine Frakturhyperämie nach Injektionen von thyreotropem Hormon (100 MsE) oder 0,2 mg Thyroxin täglich subcutan, früher eintritt und länger anhält, als bei dem Kontrolltier. Während normalerweise beim Kaninchen die Hyperämie am siebten Tag beginnt und bis zum 18. Tag anhält, wurde unter Wirkung der Schilddrüsensubstanzen bereits am vierten Heiltag eine wesentliche Gefäßneubildung gefunden, die erst mit Abschluß der vierten Woche ihr Ende findet. Die Untersuchung der Schilddrüsen bei den Versuchstieren ergab zunächst die typische Ruhedrüse mit Schwund des Kolloides und Epithelerhöhung, die nach 3 Wochen in Vermehrung des Kolloides mit Epithelschwund umschlägt. Die Ursachen dieser Erscheinungen sehen Eitel und Lexer in der Produktion eines antithyreotropen Stoffes, der das Vorderlappeninkret zu paralysieren vermag. Ob hier Zusammenhänge mit der Bruchhyperämie bestehen, ist noch nicht geklärt. Sicher ist jedoch, daß die Steigerung des Stoffwechsels hyperthyreodisierter Organismen eine Beschleunigung der Frakturheilung herbeiführt, die bereits klinisch durch Gaben thyreotropen Hormons erzielt wurden. Baumann berichtete vor einigen Jahren aus dem Alpenvorland der Schweiz über langsamere Konsolidierung der Knochenbrüche dort, als in kropfarmen Gebieten. Er brachte die verminderte Callusbildung direkt in Beziehung zu der Hypo- und Disfunktion der Schilddrüse und sah Erfolge bei der Behandlung von Frakturen mit oraler Verabreichung nativer Schilddrüsenpräparate. Saegesser widerspricht dieser Beobachtung. Wesentliche Störungen der Knochenbruchheilung bei mangelhaft funktionierender Schilddrüse sind nach ihm nicht zu erwarten. Die Schilddrüsentherapie ist allgemein bei verzögerter Bruchheilung mit Erfolg angewandt worden (nach Baetzner, Heller, Paas, Stein und anderen). Beck empfiehlt diese Therapie bei verzögerter Callusbildung sogar als die Methode der Wahl.

Wie haben wir uns die anscheinenden Widersprüche der Befunde bei fehlender Schilddrüse und bei Schilddrüsenzufuhr zu erklären? Die experimentelle Feststellung, daß die Schilddrüse bei der Knochenregeneration im allgemeinen entbehrt werden kann (Hanke) entspricht auch Erfahrungen am Patienten (Saegesser). Auf der andern Seite konnten wir experimentell nachweisen, daß bei normaler Schilddrüse durch Gaben von Schilddrüsenextrakten eine Förderung der Knochenregeneration erzielt wird, ein Befund, der mit den klinischen Erfahrungen übereinstimmt. Schilddrüsengaben üben hauptsächlich einen Reiz auf die Zellen aus, sie regen den allgemeinen und den lokalen Stoffwechsel an.

Die Indikation zur Schilddrüsenbehandlung ist im einzelnen noch herauszuarbeiten. Wenn auch eine Hypothyreose keine verzögerte Knochenbruchheilung bedingt, so werden wir doch bei Verdacht auf Minderfunktion der Schilddrüse, Schilddrüsenstoffe verabreichen, schon um den Umsatz der Einzelzelle anzuregen. Auch für normale Fälle stellt die Schilddrüsentherapie den geeigneten Reiz dar. Die Wirkung des thyreotropen Hormones beruht darauf, daß es die körpereigene Schilddrüse aktiviert. Es wirkt aber nur für kurze Zeit, allerdings kann die Behandlung wiederholt werden. Für manche Fälle ist thyreotropes Vorderlappenhormon, für andere, eigentliches Schilddrüsenhormon geeigneter.

Thymus-Exstirpation bewirkt eine Herabsetzung der Widerstandskraft des Organismus gegen Infektionen. Verschiedene Autoren berichten, über eine Beeinflussung des Kalkstoffwechsels durch, von ihnen hergestellte Thymusextrakte. So konnten Reiß, Winter und Halpern nach der Injektion von Thymusauszügen, ebenso von Milzextrakt, bei Kaninchen eine Senkung des Blutkalkspiegels um 35 % erreichen. Nach mehrtägiger Extraktapplikation wurde eine starke Anreicherung des Knochensystems der Tiere mit Kalk, eine Steigerung bis zu 30 % erzielt. Reiß glaubt, daß hierin die spezifische Funktion der Thymus liegt. Seine Versuche ergeben aber auch eine Anreicherung von Kalk im Knochen, nach Injektionen von Milzextrakten. Diese Wirkung läßt sich nur bei Vitamin-insuffizienter Kost feststellen (Asher).

Auf die Beziehungen zwischen Thymus und Hypophysenvorderlappen weist Shmit hin, welcher feststellte, daß nach Hypophysenentfernung eine schnellere Rückbildung der Thymusdrüse erfolgt, als bei Versuchstieren. Auch hier bleibt wieder die Frage offen, ob direkte Thymuswirkung, oder Wirkung über die Hypophyse auf den Knochen erfolgt.

Die Bedeutung der Nebenschilddrüse besteht in ihrem direkten Einfluß auf den Kalkstoffwechsel. An den, nach Epithelkörperchenausfall kalkarm gewordenen Knochen heilen unabsichtlich entstandene und auch im Versuch gesetzte Knochenbrüche stark verzögert, d. h. die Verkalkungsstufe setzt verspätet oder gar nicht ein. Zwischen dem Inkret der Nebenschilddrüse, dem Parathormon, und dem antirachitischen Vitamin D bestehen Zusammenhänge. Die beiden Wirkstoffe, das Epithelkörperchenhormon und das Vitamin D stellen gewissermaßen Regulatoren des Kalzium- und Phosphor-Stoffwechsels dar, wenn auch zugegeben werden muß, daß beide Wirksubstanzen verschiedenartige Angriffspunkte besitzen.

Zwischen dem Insulin des Pankreas und dem kontrainsulären Hormon des Hypophysenvorderlappens bestehen innige Wechselbeziehungen. Das Frey'sche Kreislaufhormon des Pankreas, das Kallikrein oder Padutin, ist für die Knochenbruchheilung von erheblicher Bedeutung. Es regelt die Durchblutung und beseitigt schwere Durchblutungsstörungen. Auf diesem Gebiet dürfte ein großer Teil von Zusammenhängen noch zu finden sein, doch steht fest, daß die Regelung der Durchblutung in einem verletzten Körperabschnitt für die normale Knochenbruchheilung von ausschlaggebender Bedeutung ist. Frey berichtet über besonders gute und schnelle Kallusbildung bei Knochenbrüchen mit Hilfe des Kallikrein.

Von den Keimdrüsen ist die Beeinflussung des Knochenbaues bekannt. Zahlreiche Beobachtungen der Knochenbruchheilung ergeben, daß bei Keimdrüsenausfall der Kastraten eine besonders glatte Heilung erfolgt. In der Schwangerschaft heilen, wie Experiment und klinische Beobachtungen übereinstimmend ergeben, die Knochenbrüche gewöhnlich stark verzögert, um dann

nach Beendigung der Schwangerschaft schnell fest zu werden. Diese Tatsache ist aber wohl weniger direkt auf die veränderte Keimdrüsentätigkeit, als auf die veränderte Stoffwechsellage und zwar die Schwangerschaftsazidose zurückzuführen. Auch bei den Keimdrüsen bestehen Beziehungen zu der Hypophyse.

Daß Nebennieren-Dysfunktion die Knochenregeneration verzögern kann, wurde im Tierversuch festgestellt, und zwar ist die Verzögerung gradmäßig von der Nebennierenschädigung abhängig. Ob das Mark oder die Rinde der ausschlaggebende Faktor ist, konnte bis jetzt noch nicht festgestellt werden. Eine wesentliche Rolle bei der Störung der Knochenbruchheilung durch Nebenniereninsuffizienz spielt der Adrenalinausfall, welcher eine verschlechterte Durchblutung zur Folge hat und die im Versuch festgestellte, regelmäßig vorhandene azidotische Stoffwechsellage, welche einem entgültigen Knochenaufbau im Wege steht. Eine durch Nebennierenhypofunktion bedingte Knochenbruchheilungsstörung ließe sich durch Bestrahlung beheben, eine Ueberfunktion könnte durch Organpräparate abgestellt werden.

Von der Hypophyse ist es der Vorderlappen, welcher mit seinen verschiedenen Wirkstoffen die übrigen Hormone erzeugenden Drüsen maßgeblich beeinflußt und besonders mit dem Wachstumshormon das Knochengerüst fördert. Ueber die Beeinflussung der Knochenbruchheilung durch Aenderung des Vorderlappens liegen von verschiedenen Seiten Beobachtungen vor. Soweit es sich bei Versuchen um zusätzliche hormonale Behandlung, bei sonst normaler Knochenbruchheilung handelt, sind, wie besonders Boeminghaus berichtet, keine wesentlichen Besserungen, der an sich schon günstigen Knochenbruchheilung zu verzeichnen und zu erwarten. Bergmann fand bei Versuchen mit dem Zondeck'schen Hypophysenhormon meist eine stärkere Callusbildung, als bei normaler Bruchheilung, aber keine meßbare Besserung der Heilung. Erfolgreich wird eine Vorderlappenbehandlung nicht beim Normalen, sondern beim Vorderlappeninsuffizienten sein, vorausgesetzt, daß entsprechend dem Fortfall des Wachstumsreizes auch die Knochenbruchheilung verzögert ist. Versuche lieferten folgendes Ergebnis: Auf die Knochenbruch-

heilung wirkt die Vorderlappenschädigung stark verzögernd, sodaß es zu ausgesprochenen Pseudarthrosen kommt. Durch eine Vorderlappentheorie gelingt es, die Vorderlappenschädigung wieder auszugleichen, sodaß die Knochenbruchheilung normal verläuft und auch sonstige Zeichen der Vorderlappenschädigung ausbleiben. Eine günstige Beeinflussung einer an sich schon normalen Knochenbruchheilung durch Hormongaben des Vorderlappens, konnte bis heute nicht festgestellt werden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß alle Drüsen mit innerer Sekretion von mehr oder minder großer Bedeutung für die Knochenbruchheilung sind. An erster Stelle steht der Hypophysenlappen, aber auch Nebenniere, Pankreas, Nebenschilddrüse, Schilddrüse und Keimdrüsen sind bei der Knochenbruchheilung zu berücksichtigen. Wenn es uns gelingt, bei Knochenverletzten möglichst frühzeitig die Fehlleistung einer Hormondrüse festzustellen und durch künstliche Zufuhr von Drüsenwirkstoffen auszugleichen, werden wir innersekretorisch bedingte Knochenbruchheilungsverzögerungen mit Erfolg vermeiden, mindestens aber zahlen- und gradmäßig stark einschränken können. Ein in allen Fällen der Heilungsverzögerung wirksames Mittel ist entsprechend der Verschiedenartigkeit der Ursachen nicht zu erwarten. Da die Ursache gar nicht selten bei Drüsen mit innerer Sekretion zu suchen ist, verspricht die zentral ansetzende Behandlung mehr Erfolg, als symptomatische Behandlung, wie sie bisher vielfach durchgeführt wurde.

Zwischen Hormonen und Vitaminen läßt sich auf die Dauer keine scharfe Trennung aufrecht erhalten, da manche Vitamine als Hormone auftreten, indem sie endogen gebildet werden, wie das Vitamin C bei der Ratte. Auch sonst ist der Uebergang zwischen Vitaminen und Hormonen fließend. So kann man heute Hormone und Vitamine als Katalysatoren und Reizstoffe der Natur ansehen. Wenn ein und derselbe Stoff als Vitamin, Hormon und schließlich als Coferment in Erscheinung treten kann, so bedeutet diese Erkenntnis, daß die Zahl der möglichen eigenen Wirkstoffe des lebenden Organismus wesentlich geringer ist, als man noch vor kurzem erwarten mußte.

Erforderlich sind Auffindung und Feststellung des Zustandes einer sekundären Hypovitaminose, als eines Mangelzustandes, der nicht durch ungenügende oder gar fehlende Vitaminzufuhr in der Nahrung hervorgerufen wird, sondern teils durch krankhafte Resorptionsstörungen, teils durch einen krankhaften Mehrverbrauch, durch eine Umsatzstörung und schließlich durch einen krankhaften Vitaminverlust ausgelöst wird. Ferner hat sich gezeigt, daß die Vitamine zum Teil im Wechsel mit den Hormonen in der Lage sind, über das hinaus, was sie als reine Ergänzungsstoffe zu leisten vermögen, die Eigenschaften von Heilstoffen annehmen können, von denen schädigende Nebenwirkungen nahezu ganz unbekannt sind, und die eine aktive Heilungsbeschleunigung ausüben.

Wir wollen uns im folgenden noch mit dem Einfluß der Vitamine auf die Knochenregeneration befassen. Seit langem ist bekannt, welche wichtige Rolle die Ernährung, insbesondere die Qualität der Nahrungsstoffe, bei der Heilung von Frakturen spielt. Sich von der Richtigkeit dieser Behauptung zu überzeugen, hatte man reichlich Gelegenheit bei den meist sehr langwierigen oder sogar mit Pseudarthrosen geheilten Frakturen der Festungsmannschaften im russisch-japanischen Krieg und später im Weltkrieg, wo die Leute monatelang keine frische Nahrung bekamen oder ausschließlich auf Konserven angewiesen waren. Mit den Namen Hopkins und Funk ist die Erkenntnis verknüpft, daß der tierische und der menschliche Organismus außer Eiweiß, Fett und Kohlehydraten gewisser Stoffe bedarf, die heute als Vitamine, von Oppenheimer zutreffend als pflanzliche Hormone bezeichnet werden. Avitaminosen haben in erster Linie Erkrankungen des Skelettsystems zur Folge, da durch sie der Kalkstoffwechsel des Organismus gestört und im Knochensystem eine ausgesprochene Kalkarmut hervorgerufen wird. Bei Frakturen erleidet die Callusbildung eine der Vitaminarmut der Nahrung entsprechende Verzögerung.

Israel und Fränkel sowie Schilowzew haben unabhängig voneinander die Beobachtung gemacht, daß die künstlich erzeugte Avitaminose die Callusbildung nicht nur makroskopisch, sondern auch histologisch nachweisbar verzögert. Sie konnten ge-

heilte Frakturen von in Normaldiät gehaltenen Tieren durch völligen Vitaminentzug wieder zur Trennung bringen, damit war der wissenschaftliche Beweis für eine Beobachtung erbracht, die schon Sir Arthly Cooper in seinen nahezu 100 Jahren zurückliegenden chirurgischen Vorträgen anführt. Hier heißt es, daß bei der Expedition des Lord Anson in den Stillen Ozean während der langen Seereise die Knochen jener monatelang mit Konserven ernährten Matrosen, die vor der Abreise einen Knochenbruch erlitten hatten, an der Bruchstelle wieder auseinandergingen. Später, als die Expedition zu frischem Obst kam, heilten die Frakturen wieder.

Billroth schickte seine Kranken mit Frakturen so bald als möglich nach Hause, da nach seiner Ansicht und Erfahrung eine frühere Konsolidierung der Bruchstücke eintrat, als bei der vitaminarmen Krankenhauskost.

Hermannsdorfer empfiehlt als Diät, welche sich günstig auf die Knochenbruchheilung auswirkt, als Grundkost eine gemischte Nahrung mit viel frischem Gemüse, Salat, Rohkost und Fett. Es sollen 1—2 mal wöchentlich Rohkosttage eingeschaltet werden.

Bei Mangel an Vitamin A leidet das Skelett am wenigsten, nach Feststellungen Morinkas und Roegholts. Im Gegensatz zu den Erfolgen, die von den Vitamin-A-Gaben berichtet werden, wo es sich um Regenerationsvorgänge der äußeren Haut handelt (Lauber, Strack), ist von ihrer Anwendung auf die Knochenbruchheilung bisher höchstens ein Stillstand, ja sogar eine Verzögerung berichtet worden. Die besonderen Beziehungen dieses Vitamins zu der äußeren Hautoberfläche (Pfannenstiel, Jusatz) machen es besonders geeignet für die Wundheilung, z. B. in den Lebertranpräparaten Löhrs, dagegen ist ihre Uebertragung auf mesenchymale Gewebe bis jetzt nicht erfolgreich gewesen. Nach Vitamin A-Ueberdosierung kommt es zu Spontanfrakturen in den langen Röhrenknochen. Collao und Rodriquez beobachten fibrinöse Umwandlungen. Zwischen dem Vitamin A und dem Thyroxin bestehen antagonistische Beziehungen. Vitamin A bremst die Thyroxinwirkung, das Thyroxin

hemmt die übermäßige Wirkung des Vitamin A. Im Synergismus und Antagonismus der Vitamine bedeutet die Ausschaltung eines Vitamins aus der Nahrung eine Wirkungsänderung, der in der Nahrung noch verbliebenen anderen Vitamine. Bis zu einem gewissen Grad entsprechen die Erscheinungen des A-Mangels denen, die durch ein Zuviel von Vitamin D hervorgerufen wurden, umgekehrt die einer überreichen A Vitaminzufuhr denen des D-Mangels. Zwischen den Vitaminen A und D muß ein gewisser Gleichgewichtszustand für die Aufrechterhaltung der normalen Zellfunktion bestehen. Nicht nur zwischen den fettlöslichen Vitaminen A und D konnten Beziehungen festgestellt werden, sondern auch zwischen Vitamin A und den Komponenten des wasserlöslichen B-Komplexes, sowie dem Vitamin C. Die Beziehungen zwischen Vitamin A und Vitamin B äußern sich insofern, als Vitamin B-Fütterung die A-Hypovitaminose günstig beeinflußt und A-Zufuhr die Symptome des B-Mangels verstärkt. Andererseits sind A und B, Antagonisten des Thyroxins und Vitamin D. Nach den Anschauungen May Mellanby fällt dem Vitamin A die Aufgabe zu, die Wirkung des Vitamin D in bezug auf die Apposition des Kalkes in optimaler Weise zu ermöglichen.

Nach Lauber ließen sich mit B_1-Gaben bei 60 % im Tierversuch eine Heilungsbeschleunigung erzielen. Die Erfolge, die auch unsere Klinik auf Gaben von B-Vitaminpräparaten am Patienten zu verzeichnen hat, sind außerordentlich gut. Was die günstige Wirkung dieses Vitamins ausmacht, wissen wir nicht. Es können hier viele Momente zusammenwirken.

1. Erfolgt eine Grundumsatzsteigerung im Anschluß an B-Vitamin-Gaben und eine Steigerung des regenerativen Prozesses.
2. Sind die Beziehungen dieser Vitamine zum Kohlehydrat-Stoffwechsel eindeutig, was Abderhalden und Funk bestätigen. Andrerseits liegen Beziehungen zwischen Kohlehydratstoffwechsel und Knochenbruchheilung vor. Der Abbau der Kohlensäure zu Milchsäure und zu CO_2 ist nur bei Vorhandensein von Vitamin B möglich, dadurch kann es zur Säureanreicherung und mangelhaften Callusbildung kommen.
3. Muß auch an nervöse Beziehungen gedacht werden.

Timpe und Reich nahmen bei Gehirnerschütterung unmittelbare, bei Extremitätenfrakturen mittelbare Wirkungen an. Es sollen vom Knochenbruch auf afferenten Bahnen Reize zum Stoffwechselzentrum gehen, die dann ihrerseits efferente zu den Organen des Zuckerstoffwechsels aussenden. Die Krankenhausernährung enthält nicht ausreichend Vitamin B. Es ist am meisten in den wenig ausgemahlenen Vollkornbroten enthalten. B_1-reiche Ernährung schwächt die Erscheinungen der D-Hypervitaminose ab (Harris, Moore, Jusatz). Sogar innerhalb der B-Gruppe besteht ein Gegensatz zwischen B_1 und B_2. Große B_1-Gaben beschleunigen den Ausbruch der Pellagra und verstärken ihre Symptome. Die Wachstumsvorgänge des Vitamin B_2 beruhen darauf, daß es zum Zustandekommen der energieliefernden Oxydationsvorgänge in der Zelle unentbehrlich ist.

Vitamin C wurde zur Beschleunigung der Frakturheilung mit gutem Erfolg gegeben. Knochenbrüche brauchen bei Vitamin C-Mangel viel länger zur Ausheilung, als normalerweise. Hertz, der die Beeinflussung der Frakturheilung durch die verschiedenen Avitaminosen besonders studiert hat, fand bei Vitamin C-Mangel unter anderem eine Hemmung der entzündlichen Reaktion und der Kollagenbildung. Es herrschen Beziehungen zwischen Vitamin C und den Bildungsstätten der beiden Nebennierenhormone, dem Adrenalin und dem Cortin. Die Aufgabe des Vitamin C liegt darin, daß es als eine Art Stabilisator wirkt, der das Adrenalin vor zu schnellem Abbau schützt. Eine optimale Wirkung des Cortins besteht nur bei Gegenwart von Askorbinsäure. Nach Enkelmann bedingen die erheblichen Zelleistungen, die durch Zerfall und Neuaufbau an der Frakturstelle vollbracht werden müssen, daß in dem Organismus Vitamin C in erhöhtem Maße benötigt wird. Giroud, Leblond und Tonutti haben durch histochemische Untersuchungen einen Mehrverbrauch dieses Vitamins bei jeder Leistungssteigerung eines Zellverbandes oder Zellkomplexes nachgewiesen. Während also einerseits ein gesteigerter Verbrauch von Vitamin C durch den Knochenbruch bedingt ist, besteht andrerseits die Tatsache, daß eine Anzahl von Frakturkranken ein Stadium durchlaufen, in

welchem die Resorption dieses wichtigen Vitamines erheblich gestört ist. In vielen Fällen wird im Anschluß an eine Fraktur bei den Patienten Appetitlosigkeit beobachtet. Es zeigen sich sämtliche Symptome eines akuten Magenkatharrs. Untersuchungen ergeben ein Fehlen der freien Salzsäure im Magen, zum mindesten aber sind die Säurewerte im Magen herabgesetzt. Enkelmann sieht einen Zusammenhang mit dem Trauma und bestätigt durch eigene Versuche ein Absinken der Azidität nach Refrakturierung, etwa 24 Stunden nach der Fraktur. Gleichzeitig ist die Resorption des Vitamin C sehr verringert, wenn nicht ganz aufgehoben. Der saure Magenschleim soll die Fähigkeit besitzen, das Vitamin C zu absorbieren und ihm als eine Art Schutzkolloid zu dienen, während ein alkalischer Schleim es nicht vermag, das Vitamin C vor Oxydation zu schützen. Zwischen dem Vitamin C und der Schilddrüse bestehen offenbar antagonistische Zusammenhänge.

Staneck beobachtet bei Gaben von Vitamin D eine schnellere Heilung von 5—15 % und Boos stellt schon nach 10 Tagen bei Vitamin-D-Gaben eine Konsolidierung fest. Wenn Lauber, Hellner und Vara-Lopez keine Ergebnisse zu verzeichnen haben, dürfte dies auf eine falsche Dosierung zurückzuführen sein. Ueberdosierung von Vitamin D bewirkt Schäden, welche durch Vitamin-B-Gaben aufgehoben werden. Es bestehen antagonistische Beziehungen zwischen dem Vitamin D und der Nebenschilddrüse. Beide sind maßgebende Regulatoren des Phosphor- und Kalziumstoffwechsels. Während also das Vitamin D eine Aufbausubstanz und zur Bildung des Kalziums im Gewebe notwendig ist, stellt dagegen das Parathormon eine Abbausubstanz dar, bestimmt zur Mobilisierung des Kalziums aus den Geweben. Es findet also je nach Bedarf und Angebot ein Spiel und Gegenspiel zwischen dem Vitamin D und dem Hormon der Nebenschilddrüse statt. Nach neueren Untersuchungen ist nicht der Mangel des Vitamins ausschlaggebend, sondern sein Verhältnis Kalzium : Phosphor mitbestimmend.

In unserer Klinik sind Versuche am Patienten mit Cenovis-Bierhefe und Levurinose gemacht worden. Bei beiden handelt es sich um Hefepräparate, von denen die eine bei 40°

(Levurinose), die andere bei ca. 120° (Cenovis) getrocknet wird. Sie unterscheiden sich in der Wirkung kaum voneinander, nur daß die Levurinose noch gärfähige Bestandteile enthält und dadurch vielleicht gewisse Nebenerscheinungen, wie Absceßbildungen usw., wie wir sie vom übermäßigen Biergenuß in der Volksmedizin kennen, bedingt sein können. Andrerseits fehlen der Cenovis-Bierhefe bestimmte Bestandteile des B-Komplexes, als Folge der hohen Temperatur. B_2 leidet, wenn die Trocknungstemperatur 100° Celsius übersteigt.

Für unsere Zwecke waren beide Präparate völlig gleichwertig. Natürlich fehlen in dem Versuch am Patienten immer die Vergleiche. Wir können in den einzelnen Fällen nie gleiche Bedingungen herstellen. Es lassen sich daher zahlenmäßige Angaben über Heilungsbeschleunigung nicht machen, doch dürfte die Beschleunigung mit 60 %, also in derselben Höhe, wie sie Lauber im Tierversuch angegeben hat, nach den Krankengeschichten zu errechnen sein.

Aus den Krankengeschichten:

Von den 110 im Jahre 1937/38 behandelten Kieferbrüchen des Münchner zahnärztlichen Institutes wurde in 18 Fällen Hefe verabreicht. Auf den Durchschnitt berechnet liegt die Heilungszeit ungefähr um 60 % niedriger als in allen unbehandelt gebliebenen Fällen. Zwei Patienten traten dabei besonders in Erscheinung. Bei dem Patienten E. kam ein sich über zwei Mahlzähne erstreckender durch Osteomyelitis entstandener Knochendefekt nach 14tägiger Levurinosebehandlung zur Konsolidierung, bei dem Patienten F. konnte bereits nach 8 Tagen die Schiene entfernt werden, nachdem 3 Monate lang keine Vereinigung eingetreten war.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch gemacht, eine Reihe von Behandlungsmethoden darzustellen und ihre Erfolge zu prüfen, die wir, wie das Thema angibt, unter biologisch wirksamen Mitteln zusammenfassen. Das soll sagen, bei dieser Art der Behandlung sollen die Bedingungen des gesamten Organismus auch bei der Betrachtung eines lokalen Vorganges, wie es der Kieferbruch darstellt, weitgehende Berücksichtigung finden. Diese Idee wird in letzter Zeit gerade von der Münchener Schule mit besonderem Nachdruck vertreten. Seinen wertvollen Niederschlag erhielt dieser Gedanke in der Klinischen Therapie besonders bei der Beschleunigung der Kieferbruchheilung durch Vitamin B-Gaben. In vorliegender Arbeit wurden „lokal" wirksame Mittel den „allgemein wirksamen" um einer Systematik willen gegenübergestellt, weil es eine eigentliche lokale Therapie nicht gibt. Unter den Hormonen und Vitaminen fanden die gegenseitigen Beziehungen weitgehende Berücksichtigung, sodaß gleichsam eine Kette ineinandergreifender Möglichkeiten entstand, die wir dem verzögert heilenden Kieferbruch gegenüber ins Feld führen können. Wie jedem Versuch, so ist auch dem biologischen eine besondere Relativität eigen. Wertvoll ist daher besonders die Zusammenstellung unserer Versuche am Patienten, weil hier eigentlich erst von einem tatsächlichen Erfolg dieser Behandlungsmethode gesprochen werden kann.

Zum Schlusse dieser Arbeit möchte ich noch Herrn Professor Dr. Falck für die gütige Ueberlassung des Themas danken.

Herrn Dr. Strack, Assistenzarzt an der Zahnärztlichen Klinik der Universität München, danke ich bestens für seine freundliche Unterstützung bei meiner Arbeit.

Literatur

Ahle: Med. Diss. 1936.
Albecu. Morisson: Ann. of Surgery Bd. 71, 1.
Asher: Physiologie und Innere Sekretion 1936.
Annovazi: Arch. f. ital. Chir. 23. 1929.
Baetzner: Zbl. f. Chir. 2906. 1930.
Baumann: Zbl. f. Chir. 655. 1931.
Bergmann und Rabl: Br.Beitr. 1925.
Bier: Arch. f. klin. Chir. Bd. 127. 1923.
Billroth: Zit. nach Brunner.
Boeminghaus: Dtsch. Zschr. f. Chir. 238. 1933.
Brunner: Med. Diss. 1936.
Burckhardt: Br. Beitr. d. 144. 1928.
Bd. 144. 1928.
Carando: Dtsch. Monschr. f. Zhkd. 1929.
Castagni: Chir. Org. Mov. 1933.
Collazo: Biochem. Z. 238. 1931.
Collao und Rodriguez: K. W. 1732 und 1768. 1935.
Cooper: A Series of Lectures of Modern Surgery 1821.
Eden: Mü. Med. Wschr. 34. 1924.
Enkelmann: Med. Welt.
Eitel: Br. Beitr. 164. 1934.
Eitel und Lexer: Arch. f. klin. Chir. 185, 587. 1936.
v. Euler: Biochem. Zschr. 141, 249. 1932.
Funk: Die Diätbehandlung bei inneren Erkrankungen. 1934.
Frey: Dtsch. Ges. f. Chir. 1926.
v. Gaza: Arch. f. klin. Chir. 121.
Gebhardt: Uebungsbehandlungen 1934.
Haberlandt: Biol. Zbl. Bd. 42. 1922.
Hanke: Innere Sekretion und Chirurgie. 1937.
Heller: Zbl. f. Chir. 1578. 1931.
Hellner und Vara-Lopez: zit. nach Schotte.
Hermannsdorfer: Diät und Chirurgie.
Heydemann: Br. Beitr. 162, 362, 1933.
Hoffmeister: Dtsch. Zbl. f. Chir. 217. Zschr. f. Chir. 207 und 231. Mü. Med. Wchschr. 80. 1933.
Hoskins: Die Hormone im Leben des Körpers. 1934.
Jugel: Dtsch. Med. Wchschr. 1935.
Lauber: Br. Beitr. S. 393. 1933.
Lexer: Dtsch. Z. f. Chir. 217. 1929.
Misuo: Zbl. f. ges. Chir.

Mitsutake: Zbl. f. ges. Chir. 34. Bd. 1937.
Moral und Schlampp: Misch. Fortschr. d. Zhkd. VI, 1930.
Moritz und Krammer: Zit. nach Strack.
Nedeljko: Med. Diss. 1935.
V. Noorden: Zit. nach Strack.
Ogawa: Arch. f. exper. Path. 83, 109. 1925.
Paas: Zbl. f. Chir. 2462. 1932.
Rabl: 52. Tagung der Dtsch. Chir. 1928.
Reiß: Endokrinologie 5, 230. 1929.
Saegesser: Zit. nach Hanke.
Schneider: Arch. f. klin. Chir. 144. 1927.
Schilowzew: Dtsch. Z. f. Chir. 209. 1928.
Schotte: D. M. W. Nr. 20. 1931.
Stein: Zbl. f. Chir. 1776. 1933.
Strack: M. M. W. 13. 8. 1938. Diät und Chirurgie 1937.
Timpe und Reich: Dtsch. Z. f. Chir. 241. 517,
Vara Lopez: Dtsch. Z. f. Chir. 212. 1928.
Weinberg, David, Grant, Wart: Arch. Surg. 28. 1934.
Zondeck: D. M. W. 1921, Nr. 50. Klin. Wschr. 1927.

Lebenslauf

Am 3. Mai 1910 wurde ich als Tochter des verstorbenen Amtsgerichtsrats Hermann Wagner und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Lang in Maulbronn (Württemberg) geboren. 1917 wurde mein Vater nach Schwäbisch Hall versetzt, wo ich von 1917—1927 die Mädchenrealschule durchlief. Nach 2jähriger hauswirtschaftlicher Tätigkeit besuchte ich von März 1929 an in Stuttgart die Oberrealschule (Königin Olga-Stift) und legte dort im Frühjahr 1932 die Reifeprüfung ab. Hierauf absolvierte ich die Kolonialschule Rendsburg. Im Sommersemester 1933 begann ich in Tübingen das Studium der Zahnheilkunde. Von meinem 2. Semester an studierte ich in München, wo ich im April 1934 die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Nach einjähriger Unterbrechung in der ich als Erzieherin in Italien tätig war, verbrachte ich mein 5. und 6. Semester wieder in Tübingen und meine beiden letzten Semester in München, wo ich im Mai 1938 das zahnärztliche Staatsexamen ablegte.

Ilse Wagner.